

Aus der Kinderklinik des Rudolf-Virchow Krankenhauses Berlin
Ärztl. Direktor: Professor Dr. med. Egon Werner

Stoffwechseluntersuchungen in der Perinatalzeit

**Blutgase und Säuren-Basenhaushalt während der ersten
48 Lebensstunden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Lautner
aus Lindau

1969

Aus der Kinderklinik des Rudolf-Virchow Krankenhauses

Berlin

Ärztl. Direktor: Professor Dr. med. Egon Werner

STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN IN DER PERINATALZEIT
Blutgase und Säuren-Basenhaushalt während der ersten
48 Lebensstunden.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Lautner, Helmut

aus Lindau

Dekan: Professor Dr. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr. Egon W e r n e r

Korreferent: Professor Dr.med. Hans Joachim Dulce



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 27.8.1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung und Fragestellung	1
B Methodik	
1. Untersuchtes Kollektiv.	6
2. Vorgehen um standardisierte Untersuchungsbedingungen zu erhalten.	6
3. Methodik der Bestimmung des Säure-Basenhaushalts und der Sauerstoffpartialdrucke.	9
4. Angaben der Halbmikromodifikation zur Laktat- und Pyruvatbestimmung.	10
C Ergebnisse	
1. Schilderung einer typischen Einzeluntersuchung.	15
2. Darstellung der in Punktdiagrammen und einer Mittelwerttabelle aufgezeichneten Ergebnisse.	19
3. Tabellen	29
D Diskussion	34
E Zusammenfassung	50
F Literaturverzeichnis	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550821_0021

Einleitung und Fragestellung

Sauerstoffmangel und forcierte körperliche Arbeit bewirken beim Erwachsenen eine metabolische Acidose. Sowohl die Wirkung von Sauerstoffmangel und körperlicher Belastung, als auch deren gegenseitige Abhängigkeit sind komplex. Experimentelle Untersuchungen bei Hypoxie oder forciertter körperlicher Arbeitsleistung zeigen, daß das Ausmaß der metabolischen Acidose von der Dauer und dem Grad des Sauerstoffmangels wie auch von der Dauer und Intensität der Arbeitsleistung abhängt (7,25).

Kennzeichnende Parameter der metabolischen Acidose sind absinkende pH- und erniedrigte Standard-Bicarbonat-Werte (39). Gleichzeitig tritt eine Erhöhung der Milchsäurekonzentration und ein Anstieg des Laktat/Pyruvat Quotienten auf (22). Für den Erwachsenen konnte nachgewiesen werden, daß niedrige Standard-Bicarbonatwerte und hohe Milchsäurekonzentrationen in einer linear proportionalen Beziehung zueinander stehen (22).

Betrachtet man die Situation des Feten kurz vor und während der Geburt und des Neugeborenen kurz nach der Geburt, so ergeben sich gewisse Analogien, in dem Sinne, daß in dieser Lebensperiode Sauerstoff-

mangel und Stoffwechselbelastungen, die denen bei forciertem körperlicher Arbeit des Erwachsenen gleichen, auftreten.

Schon vor der Geburt werden bei ruhendem Uterus im fetalen Blut höhere Laktatspiegel als im mütterlichen Blut gemessen (20). Hinzu kommt, daß während der Geburt durch die Kontraktion des Myometriums der Zustrom arterialisierten, sauerstoffreichen mütterlichen Blutes in den intervillösen Raum gedrosselt wird. Das Sauerstoffangebot auf der maternen Seite der Plazenta wird geringer. Das damit verbundene Risiko für das Kind wird außerdem erhöht durch Struktur- und Lageanomalien oder vorzeitige Lösung der Plazenta. Schon bei lediglich auf der mütterlichen Seite der Plazenta absinkendem Sauerstoffpartialdruck wird also bei gleichbleibender Durchströmung der fetalen Seite das Sauerstoffangebot an den Feten absinken.

Treten zudem Alterationen der Haemodynamik beim Feten auf, die zusätzlich zu einer Verminderung des fetalen Minutenvolumens führen, so wird sich der Sauerstoffmangel verstärken. Das bekannte Zeichen der Alteration der kindlichen Herztöne charakterisiert derartige Notfallsituationen und hat zu Recht große klinische Bedeutung.

Die schlagartig nach der Geburt notwendige Thermoregulation stellt eine Forderung an den Energiestoffwechsel dar, die der unter forciierter körperlicher Arbeit entspricht. Das Neugeborene verbraucht in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur etwa 30-50 % seines Ruheumsatzes für die Thermoregulation (4,5,6). Unter normalen Aufzuchtbedingungen ist mit einer nennenswerten Energiesubstratzufuhr in den ersten 6-8 Stunden nicht zu rechnen. Das reife Neugeborene ist deshalb auf das in den letzten Wochen vor der Geburt angelegte Glycogendepot von durchschnittlich 34 gr. in den ersten Lebensstunden angewiesen (37).

Es ist demnach zu erwarten, daß der Fet während der Geburt und das Frischgeborene Bedingungen ausgesetzt sind, die eine metabolische Acidose hervorrufen können; Sauerstoffmangelzustände und Stoffwechselleistungen, die denen forciierter körperlicher Arbeit entsprechen, sind wahrscheinlich.

Um dieser Frage nachzugehen, haben wir unter thermoindifferanten Bedingungen folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Messung der pH- und Standard-Bicarbonat-Werte (St.Bic., mVal/L) sowie des Kohlensäurepartialdrucks (P_{CO_2} , TORR) im Blut als Parameter der metabolischen und respiratorischen Acidose.
2. Bestimmung des respiratorischen Quotienten (RQ), um in Anbetracht der geringen Glycogenreserve des Neugeborenen einen Anhalt für den Anteil des Kohlenhydratstoffwechsels an der Energiegewinnung zu bekommen.
3. Messung der Laktat- (C_L , $\mu\text{Mol/g}$) und Pyruvatkonzentrationen (C_P , $\mu\text{Mol/g}$) im Blut. Diese Substanzen entstammen vorwiegend dem Glucosestoffwechsel. Aus den genannten Ursachen ist im Verlauf einer metabolischen Acidose mit Änderungen der Konzentrationen und Konzentrationsverhältnisse beider Metaboliten zu rechnen.
4. Messung des peripheren Sauerstoffpartialdrucks (P_{O_2} , TORR), um Meßdaten für eine möglicherweise vorhandene Hypoxaemie, bzw. ein verringertes Sauerstoffangebot in der Peripherie zu erhalten.

Die Gegenüberstellung des Verlaufs dieser Parameter sollte einen Beitrag zur Klärung folgender Fragen liefern:

1. Wie verläuft die durch pH-, Standard-Bicarbonat- und P_{CO_2} -Werte gekennzeichnete Acidose im untersuchten Kollektiv? Hat die Acidose metabolische oder respiratorische Ursachen?
2. Ergibt sich aus den gemessenen P_{O_2} -Werten ein Anhalt für hypoxische Bedingungen für den Stoffwechsel Neugeborener?
3. Wie verläuft die Laktatacidose des Neugeborenen? Können durch die Pyruvatbestimmung und Berechnung des L/P Quotienten zusätzliche Aussagen gemacht werden?
4. Entspricht die Laktatacidose einer meßbaren Hypoxie?
5. Kann die Laktat- und Pyruvatbestimmung für die Zustandsdiagnostik des Frischgeborenen einen entscheidenden Beitrag liefern?

Methodik

Die Untersuchungen wurden an 21 reifen Neugeborenen mit einem Durchschnittsgewicht von 3 200 g durchgeführt. Es wurden nur Kinder in die Untersuchungen einbezogen, bei denen die Geburt normal verlaufen war. An den beiden der Geburt folgenden Tagen wurden einmal vormittags und einmal nachmittags die nachstehend angegebenen Untersuchungen durchgeführt; für jedes Neugeborene erhielten wir somit jeweils vier Werte, die sich insgesamt auf die Zeit von 3 bis 52 Stunden nach der Geburt verteilten.

1. Standardisierung der Meßbedingungen.

Um vergleichbare Umwelt- und Stoffwechselbedingungen zu erreichen, wurden die Säuglinge vor den Blutentnahmen in einen 32 ° C indifferent temperierten Inkubator gelegt (5,23). Thermoregulatorisch bedingte Änderungen des Energieumsatzes konnten hierdurch ausgeschlossen werden. Zur Bestimmung des Energieumsatzes und des respiratorischen Quotienten, d.h. der dazu notwendigen Konzentrationsmessungen für O₂ und CO₂ in der Atemluft wurden Kopf, Arme und Oberkörper des im Inkubator liegenden Neugeborenen

mit einer Plexiglashaube abgedeckt. Der Zutritt neuer Atemluft war durch einen Spalt über dem Abdomen möglich. Um den Ausgleich der unterschiedlichen Sauerstoff- und Kohlendioxydkonzentrationen zwischen Plexiglashaube (CO_2 -reich, O_2 -arm) und dem Inkubator (normale Atemluft) zu erschweren, war an der Öffnung der Plexiglashaube über dem Abdomen eine Plastikschräge angeschweißt, die lose über dem Abdomen gefaltet wurde (Abb. 1). Aus der Plexiglashaube wurde die sauerstoffverarmte und mit Kohlendioxyd angereicherte Atemluft mit einer Fließgeschwindigkeit von 4 Liter pro Minute angesaugt und im Diaferometer der O_2 und CO_2 Gehalt gemessen. Über einen zweiten Absaugstutzen, der im Inkubatorinnenraum mündete, war es möglich, zur Nulllinienkontrolle unverbrauchte Umgebungsluft wohlweise anzusaugen und zu analysieren. Aus den Meßdaten konnten O_2 -Aufnahme, CO_2 -Abgabe und damit der RQ und Energieumsatz ($\text{kal/kg } 24^{\text{h}}$) berechnet werden. Die Messung wurde solange fortgesetzt, bis Ruheumsatzbedingungen erreicht waren, wobei das Neugeborene in der Regel schlief. Es blieb dazu mindestens eine Stunde im Inkubator. Auf diese Weise war es möglich, weitgehend standardisierte Ruheumsatzbedingungen einzuhalten.

Versuchsanordnung zur Messung
des Energieumsatzes und
des Resp. Quotienten

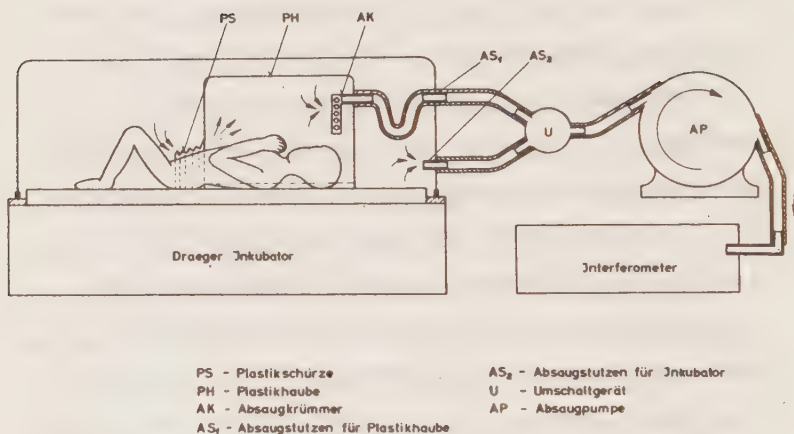


Abb. 1

Schematische Darstellung der Geräteanordnung für die Kontrollperiode im Inkubator. Durch die Kontrollperiode im Inkubator ist es möglich, standardisierte Bedingungen für die danach durchgeführten Blutuntersuchungen (Messung von pH, Standard Bicarbonat, P_{CO_2} , P_{O_2} , C_L , C_P und L/P) zu schaffen.

2. Messung der zentralen Temperatur.

Die zentrale Temperatur wurde über einen mindestens 6 cm ins Rectum eingeschobenen Thermistor mit einem Sekundenthermometer kontrolliert.

3. Bestimmung von pH, Standard Bicarbonat, P_{O_2} und P_{CO_2} im Blut.

Erst nach der Kontrollperiode im Inkubator wurde aus der mit Rubriment hyperämisierten und silikonisierten Ferse (Hemolube) Kapillarblut in heparinisierte Glaskapillaren entnommen. Zwei der jeweils 60 μ l fassenden Kapillaren wurden für die Bestimmung von pH, Standard Bicarbonat, P_{CO_2} und P_{O_2} am Mikro-Kombi-Analysator (Fa. Eschweiler) benötigt. Als erstes wurden die O_2 -Partialdrucke mittels direkter Messung an der Platin-Elektrode nach LÜBBERS und GLANZMANN bestimmt. Hierzu benötigten wir 60 μ l Blut einer Kapillare, die in den Spezial-Meßkopf des Kombi-Analysators unter Luftabschluß einpipettiert wurden. Beim Eichen und Messen hielten wir uns an die Vorschriften des Herstellers.

Die pH-Werte wurden direkt mit der Glaselektrode des anderen Meßkopfes gemessen. Zur Tonometrie wurden zwei Gasgemische mit einem Sauerstoffgehalt

von ca 20 Vol% und jeweils einem niedrigen (ca 2,5 Vol%) und einem hohen CO_2 -Gehalt (ca 6,5 Vol%) verwendet. Die genauen Gas-konzentrationen der Vorratsflaschen waren vorher am Mikro-Gasanalysengerät nach SCHÖLANDER bestimmt worden. Die Tonometrie mit den Gasgemischen erfolgte nach Angaben der Herstellerfirma. Die durch Tonometrie erhaltenen pH-Werte wurden in das Sigaard Andersen Schema eingetragen und sowohl die Standard Bicarbonat-Werte als auch der aktuelle P_{CO_2} abgelesen (40).

4. Laktat - und Pyruvatbestimmung.

Für die Messung von Laktat und Pyruvat bestimmtes Blut wurde ebenfalls in zwei je 60 μl Kapillaren abgenommen. Das Blut wurde sofort in eine gewogene Menge (Mittel 200mg) 0,6 n Perchlorsäure (HClO_4) eingebracht, die in Zentrifugenröhrchen des Eppendorf Mikrolitersystems im Eis-Salz-Gemisch bereitstand. Nach gründlichem Mischen wurde bei 18 000 U/min ca 1 Minute zentrifugiert. Die genaue Blutmenge wurde durch nochmaliges Wägen nach dem Zentrifugieren bestimmt. 200-220 μl des dann abgeheberten enteiweißten Überstandes

wurde mit 0,6 n KOH auf einen pH-Wert von 7,5 - 8 eingestellt. (Tüpfeln auf Merck Indikatorpapier).

Dieser enteiweißte und neutralisierte Extrakt wurde zur Bestimmung der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen verwendet. Da für einen Doppelansatz nur etwa 240 µl neutralisierten Extraktes zur Verfügung standen, adaptierten wir die ursprünglichen enzymatischen Methoden für Laktat und Pyruvat auf ein Halbmikroverfahren (3,15,17₄). Die Extinktionsmessungen erfolgten am Photometer EPPENDORF (Mikrolitersystem, Warburgpipetten).

Halbmikromodifikation der Laktatbestimmung

Erforderliche Reagenzien:

1. Glyzinpuffer: 7,5 g Glyzin (Merck 4200), 5,2 g Hydrazinsulfat (Merck 4603) und 0,2 g EDTA (Merck 8418) in wenig dest. Wasser lösen, 51 ml 2 n NaOH zugeben und mit dest. Wasser ad 100,0 auffüllen. pH auf 9,5 einstellen. Den Puffer in kleinen Einzelportionen einfrieren, da er in flüssigem Zustand sehr instabil ist.
2. NAD (Boehringer 15 300) 40 mg/ml.
3. Laktatdehydrogenase LDH (Boehringer ELAC 15 371) (E.C.1.1.1.27) Kristallsuspension 5 mg/ml, mit bidest. Wasser 1 : 1 verdünnen.

Bestimmungsansatz:

Küvettenlänge 10 mm, Meßstrahlung 334 nm

Der Reihe nach einpipettieren : (Doppelbestimmung)

200 µl Glyzinpuffer

100 µl bidest. Wasser

10 µl enteiw., neutr. Extrakt

5 µl NAD

50 µl bidest. Wasser

Die Vergleichsküvette enthält den gleichen Ansatz, an Stelle des Extraktes werden 10 µl bidest. Wasser einpipettiert. Die Vergleichsküvette ist erforderlich, da NAD mit Hydrazin einen Komplex bildet, der im nahen UV stärker absorbiert als NAD.

Mit einer 20 µl Marburgpipette wird gut durchgemischt und nach Konstanz der Extinktion werden die Ausgangswerte notiert. Die Reaktion wird mit 10 µl LDH gestartet.

Endvolumen der Küvette 275 µl

Nach 10 bis 15 Minuten ist die Reaktion abgelaufen und die Endextinktion wird abgelesen.

Halbmikromodifikation der Pyruvatbestimmung

Erforderliche Reagenzien:

1. Triäthanolamin-Puffer (Boehringer 15 325 TRA) :
18,57 g Triäthanolamin-HCl in 1000 ml bi-
dest. Wasser lösen und mit 2 n NaOH auf pH
7,5 einstellen.
2. NADH (Boehringer DPNH 15 142). Mit Triäthanol-
amin-Puffer auf Konzentration 0,5 bis 1,0 mg/ml
einstellen. Lösung täglich frisch ansetzen.

Bestimmungsansatz:

Küvettenlänge 10 mm, Meßstrahlung 334 nm

Der Reihe nach einpipettieren : (Doppelbestimmung)

100 µl TRA Puffer

100 µl enteiw., neutr. Extrakt

5 µl NADH

50 µl TRA Puffer

Die Vergleichsküvette enthält den gleichen An-
satz, an Stelle des Extraktes werden 100 µl bi-
dest. Wasser einpipettiert.

Mit einer 20 µl Marburgpipette wird gut durch-
gemischt und nach Konstanz der Extinktion werden
die Ausgangswerte notiert. Die Reaktion wird mit
5 µl LDH gestartet.

Endvolumen der Küvette 260 µl.

Nach spätestens 5 Minuten ist die Reaktion abge-
laufen und die Extinktion wird abgelesen.

Berechnung der Laktat- und Pyruvatkonzentration.

$$C_E = \frac{E \cdot V_1}{\epsilon \cdot V_2} \quad \text{Konzentration in } \mu\text{Mol/ml Extrakt}$$

$$C_B = C_E \cdot F \quad \text{Konzentration in } \mu\text{Mol/g Blut}$$

$$F = \frac{(\text{HClO}_4 + \text{Blut}) \cdot (\text{Extrakt} + \text{KOH})}{(\text{Blut}) \cdot (\text{Extrakt})}$$

V_1 = Endvolumen der Küvette

V_2 = eingesetztes Extraktvolumen

ϵ = $6,09 \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{Mol}$ bei 334 nm

E = Extinktion (Vollwert - Blindwert)

HClO_4 = vorgelegtes Perchlorsäurevolumen

Blut = einpipettiertes Blutvolumen

Extrakt = Volumen des zu neutralisierenden Extraktes

KOH = zur Neutralisation erforderliches Volumen

0,6 n Kalilauge

Ergebnisse

Eine in mehrfacher Hinsicht typische Einzeluntersuchung ist in Abb. 2 wiedergegeben. Das Säulendiagramm im unteren Teil der Abbildung zeigt Befunde während der standardisierten Kontrollperiode im Inkubator. Die Länge der waagerechten Linie, auf der die Säulen stehen, gibt die Dauer der Kontrollperiode an. Die durch die schraffierten Säulen dargestellte Sauerstoffaufnahme in ml/Kg und Min. schwankt zwischen 7,58 ml/Min·Kg und 4,47 ml/Min·Kg. Sprunghafte und kurzzeitige Änderungen nach der positiven oder negativen Seite wurden nicht registriert. Die aus O_2 -Aufnahme und CO_2 -Abgabe berechneten Werte des RQ und des Energieumsatzes entsprechen daher den tatsächlichen Stoffwechselbedingungen und sind nicht durch kurzzeitige Hyperventilation verzerrt. Die einzelnen Respiratorischen Quotienten einer Kontrollperiode sind gemittelt und in das Punktschema im oberen Teil der Abb. 2 eingetragen (►). Sie sinken hier von 0,916 auf 0,791 ab, deuten also auf eine Abnahme des Anteils der Kohlenhydrate an der Energiegewinnung hin.

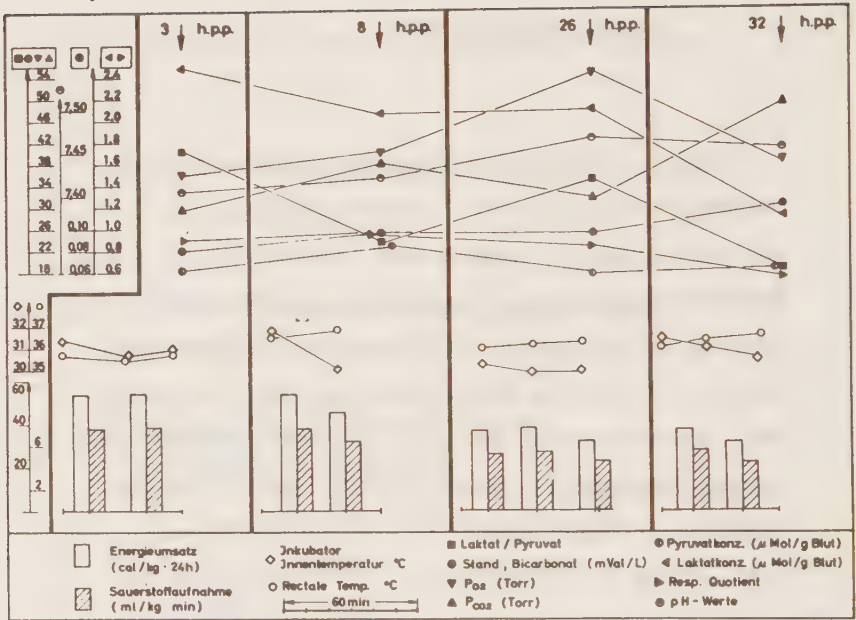


Abb. 2

Darstellung der an einem Neugeborenen ermittelten Meßdaten. Im unteren Teil der Abb. sind die bei der Kontrollperiode im Inkubator gewonnenen Werte für Energieumsatz, Sauerstoffaufnahme, Rektal- und Umgebungstemperatur aufgetragen. Oben sind unter den Markierungen für die Zeiten der Blutentnahmen (Stunden post partum), durch je ein Symbol gekennzeichnet, die Werte für pH, Standard Bicarbonat, P_{CO_2} , P_{O_2} , C_L , C_P und L/P und die Mittelwerte der bei einer Kontrollperiode im Inkubator bestimmten respiratorischen Quotienten aufgetragen.

Die durch die Säulen mit freiem Feld dargestellten Energieumsätze pro Kg und Tag schwanken in den 4 Meßperioden zwischen 54,01 und 31,05 Kal/Kg 24^h. Sie liegen damit in der Größenordnung der von anderen Autoren beschriebenen Ruheumsatzrate von Neugeborenen (4,5). Über dem Säulendiagramm sind die Werte der Temperatur (◇) im Inkubator (min: 30,0°C, max: 31,8°C) und die Rektaltemperatur (○) (min: 35,6°C, max: 36,7°C) aufgezeichnet. Wie in der Diskussion dargelegt, werden thermoregulatorische Anforderungen an das Kind nicht gestellt. Da die Energieumsätze im Ruheumsatzbereich liegen, haben wir für die nachfolgenden Blutuntersuchungen standardisierte Ausgangsbedingungen. Der Zeitpunkt der Blutentnahmen wurde oben in das Punktdiagramm eingezeichnet, in vorliegendem Fall 3,8,26 und 32 Stunden post partum. Die pH-Werte (⊖) zeigen einen Anstieg von 7,410 3 Stunden p.p. auf 7,457 32 Stunden p.p., d.h. eine Veränderung zu alkalischeren Werten. Dieser Verlauf hat metabolische Ursachen, denn die Standard Bicarbonat Werte (●) steigen im gleichen Zeitraum von 22 mVal/L auf 30 mVal/L. Die CO₂ Partialdrucke (▲) liegen anfangs niedrig (30 Torr nach der 3. Lebensstunde) und kompensieren damit die metabolische Acidose. 32 Stunden p.p.

sind mit Beseitigung der metabolischen Acidose die P_{CO_2} -Werte normal (49 Torr).

Die O_2 Partialdrucke (∇) des Kapillarblutes steigen zwar auch von 36 Torr auf 54,7 Torr (26 Stunden p.p.), liegen aber zu keinem Zeitpunkt so niedrig, daß eine Hypoxaemie und eine dadurch bedingte anaerobe Glycolyse als wahrscheinliche Ursache der Acidose in Frage käme.

Die Laktatkonzentrationen ($\blacktriangleleft$) gehen von 2,51 $\mu\text{Mol/g}$ Blut 3 h.p.p. auf 1,11 $\mu\text{Mol/g}$ Blut 32 h.p.p. zurück.

Die in den ersten Stunden nach der Geburt vorhandene metabolische Acidose geht also einher mit erhöhten Blutmilchsäurespiegeln. Die Pyruvatkonzentrationen ($\bigcirc$) variieren zwischen 0,060 und 0,087 $\mu\text{Mol/g}$ Blut und bleiben über die Zeit ziemlich konstant.

Vorwiegend infolge der abfallenden Laktatkonzentrationen nimmt demnach das Verhältnis Laktat/Pyruvat ($\blacksquare$), der Laktat-Pyruvat-Quotient von 40,8 auf 18,4 ab. Aber auch nach 32 Stunden ist er mit 18,4 noch deutlich erhöht gegenüber der Norm von 10 beim ruhenden Erwachsenen.

Nach dem in der Abb. 2 aufgezeigten Schema wurden 21 Neugeborene untersucht. Der Verlauf der

Meßdaten für pH, Standard Bicarbonat, P_{CO_2} , P_{O_2} , C_L , C_P , L/P und RQ wurde über die Zeit verfolgt und dieser für die einzelnen Parameter in einem Punktdiagramm dargestellt (Abb. 3 bis 10); jeweils ein Symbol charakterisiert in allen Abbildungen die für ein Neugeborenes ermittelten Werte. Zu den Abbildungen gehörende Zahlenwerte können in den Tabellen aufgesucht werden (Tab. 1 bis 4). Die Mittelwerte und Standardabweichungen, aufgeteilt in vier 12 Stunden-Intervalle (0-12, 12-24, 24-36 und 36-48 Stunden p.p.) sind in Tabelle 5 angegeben.

Abb. 3 zeigt die zeitliche Verteilung der pH-Werte. Von den 21 untersuchten Neugeborenen waren die Ergebnisse von 17 auswertbar. Die pH-Werte zeigen einen, wenn auch nur geringen Anstieg, also eine Tendenz von einer geringen Acidose zu normalen bzw. leicht alkalischen Werten. In der Mittelwerttabelle (Tab. 5, Spalte 4) wird dieser Verlauf mit Werten von $7,385 \pm 0,039$ für 0-12 Std. und $7,421 \pm 0,069$ für 36-48 Std. bestätigt. Die nach Tonometrie aus dem Sigaard Andersen Nomogramm erhaltenen Standard Bicarbonat Werte (Abb. 4) weisen bei geringerer Streuung ebenfalls steigende Tendenz auf. Dieser Verlauf zeigt, daß die Acidose in den ersten 12 Stunden vorziegend

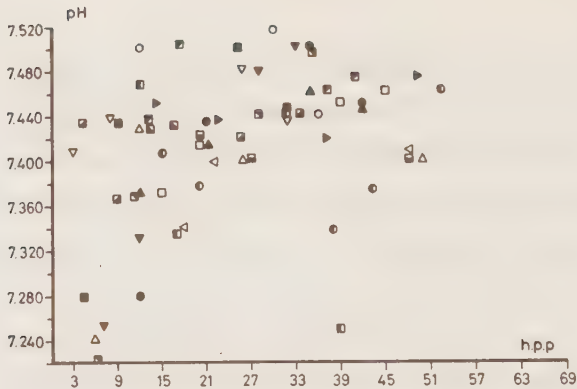


Abb. 3

Zeitliche Verteilung der pH-Werte.

Die pH-Werte weisen am ersten Lebenstag eine deutliche, am zweiten Lebenstag eine geringe steigende Tendenz auf.

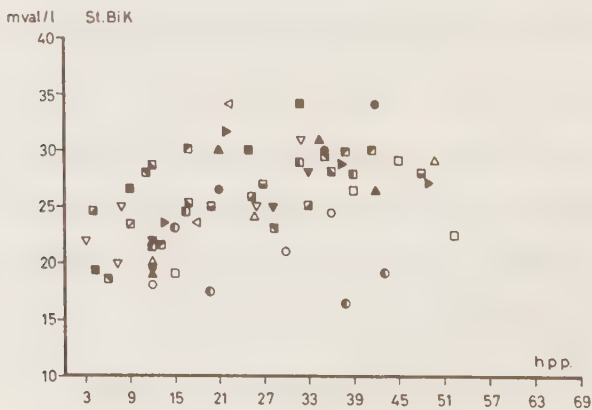


Abb. 4

Zeitliche Verteilung der Standard Bicarbonat Werte.

Aus Abb. 4 geht hervor, daß die Standard Bicarbonat Werte im Beobachtungszeitraum kontinuierlich ansteigen.

metabolischer Natur ist. Der Mittelwert für 0-12 Std. p.p. beträgt $22,46 \pm 3,06$ mVal/L, der für 36-48 Std.p.p. $26,07 \pm 3,11$ mVal/L. Allerdings sind die Werte für pH und Standard Bicarbonat insgesamt relativ hoch. Grund dafür ist, daß die am Mikro-Eschweiler benutzte Bezugselektrode bei Messungen im Blut etwas zu alkalische Werte liefert. Da es sich hierbei um einen systematischen Fehler handelt, der alle Werte in gleicher Weise beeinflußt, bleibt die Tendenz zum Anstieg unberührt. Für P_{O_2} waren Messungen bei 15 Säuglingen auswertbar (Abb. 5), für P_{CO_2} bei 17 Säuglingen (Abb. 6). Die P_{O_2} Werte zeigen eine geringe Streuung und eine praktisch konstante Höhe über die Zeit. Wie aus der Mittelwertstabelle (Tab. 5, Spalte 7) zu entnehmen ist, liegen die mittleren P_{O_2} Werte bei $41,15 \pm 4,32$ Torr in den ersten 12 Stunden und $41,94 \pm 5,27$ Torr 36-48 Stunden post partum. Das Gesamtbild der P_{CO_2} Werte ergibt -bei stärkerer Streuung- ein analoges Bild. Die Mittelwerte variieren wenig, sie betragen in den ersten 12 Stunden $42,42 \pm 4,00$ Torr und im Zeitraum von 36-48 Std. p.p. $46,2 \pm 4,14$ (Abb. 6 und Tab. 5, Spalte 6).

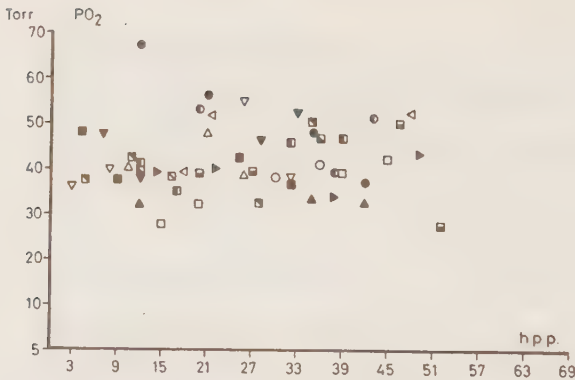


Abb. 5

Zeitliche Verteilung der P_{O_2} - Werte.

Die P_{O_2} - Werte betragen bei relativ geringer Streuung im gesamten Untersuchungszeitraum etwa 40 Torr.

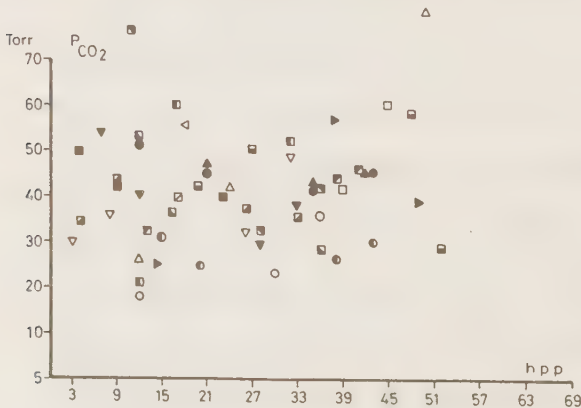


Abb. 6

Zeitliche Verteilung der P_{CO_2} - Werte.

Die P_{CO_2} - Werte weisen eine große Streuung auf, lassen aber keine steigende oder fallende Tendenz erkennen.

Die gleichzeitige Messung von Laktat und Pyruvat gelang bei 11 Säuglingen. Bei 6 weiteren Kindern konnten wegen methodischer Schwierigkeiten keine Pyruvatwerte ermittelt werden, und deshalb wurden auch die Laktatwerte nicht verwertet. In 4 Fällen war durch den Ausfall mehrerer Meßwerte eine vergleichende Betrachtung über die Zeit nicht möglich.

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die im Doppelansatz enzymatisch bestimmten Laktat- und Pyruvatkonzentrationen in $\mu\text{Mol/g}$ Frischblut. Es ist schon bei Darstellung der einzelnen Meßpunkte zu erkennen, daß die Laktatwerte (Abb. 7) von hohen Konzentrationen in den ersten Lebensstunden über die Zeit abfallen und am Ende des zweiten Lebenstages den niedrigsten Wert erreichen. Nach der Mittelwerttabelle (Tab. 5, Spalte 8) sinkt die Laktatkonzentration von $2,32 \pm 0,31$ in den ersten 12 Stunden auf $1,36 \pm 0,09$ 36-48 h.p.p. ab. Die Werte im letzten Intervall liegen noch um ca 30 % über dem Wert von $1,0 \mu\text{Mol/g}$ Blut für reifes, ruhendes Gewebe. Erst Kontrollen am 3. Lebenstag weisen einen Wert von $1,09 \pm 0,13$ (n=9) und damit einen "normalen" Milchsäurespiegel im Blut auf.

Die in Abb. 8 aufgetragenen Pyruvatkonzentrationen lassen dagegen bei der Punktdarstellung keine

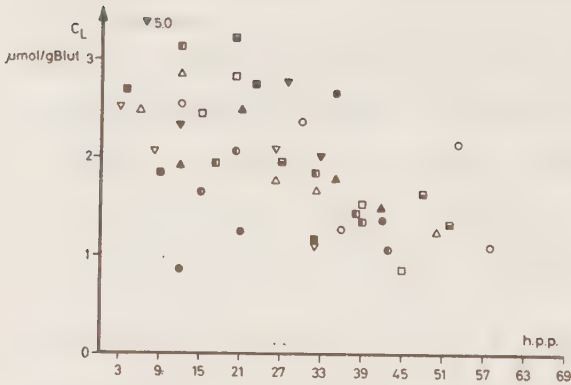


Abb. 7

Zeitliche Verteilung der C_L Werte.

Die Laktatkonzentrationen zeigen von hohen Ausgangswerten einen kontinuierlich fallenden Verlauf und liegen am Ende des 2. Lebenstages noch über 1 $\mu\text{Mol/g}$ Blut.

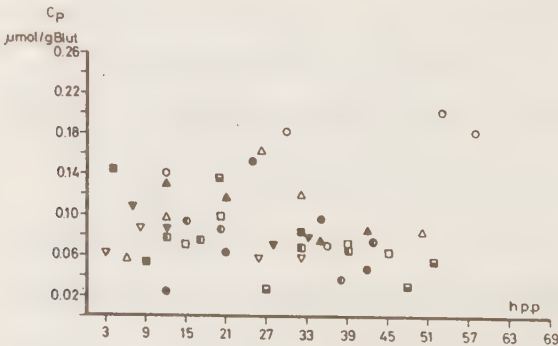


Abb. 8

Zeitliche Verteilung der C_P Werte.

Aus den Pyruvatkonzentrationen ist kein zeitlich abhängiger Abfall oder Anstieg abzulesen, sie liegen im Mittel bei etwa 0,8 $\mu\text{Mol/g}$ Blut.

fallende oder steigende Tendenz über die Zeit erkennen. Die Mittelwerttabelle (Tab.5, Spalte9) zeigt für alle 4 Beobachtungsintervalle Werte zwischen 0,083 und 0,099 $\mu\text{Mol/g}$ Blut.

In Abb. 9 sind die Laktat/Pyruvat Quotienten aufgetragen, die sich aus den Einzelwerten der Tab. 5 (Spalte 8 und 9) ergeben. Die Streuung der Werte ist zwar relativ groß, jedoch zeigen sie grundsätzlich einen den Laktatkonzentrationen analogen Verlauf über die Zeit. Sie fallen von 26,10 (Mittelwert für 0-12 Std.) auf 16,40 (Mittelwert für 36-48 Std.) ab. Jedoch muß hier schon hervorgehoben werden, daß auch zu diesem Zeitpunkt (36-48 h.p.p.) der L/P Quotient noch nicht den für reifes ruhendes Gewebe ermittelten Wert von 10 erreicht. Dies ist, wie ein Vergleich mit Abb. 7 (Laktatkonzentrationen) zeigt, vorwiegend auf die erhöhten Laktatkonzentrationen zurückzuführen.

Abb. 10 zeigt schließlich die interferometrisch gewonnenen respiratorischen Quotienten, die eine deutlich fallende Tendenz im Beobachtungszeitraum aufweisen. Sie sinken kontinuierlich von Werten um $0,795 \pm 0,068$ in den ersten 12 Stunden auf Werte von $0,726 \pm 0,033$ im 36-48 Stundenintervall ab. Wie schon bei der Besprechung

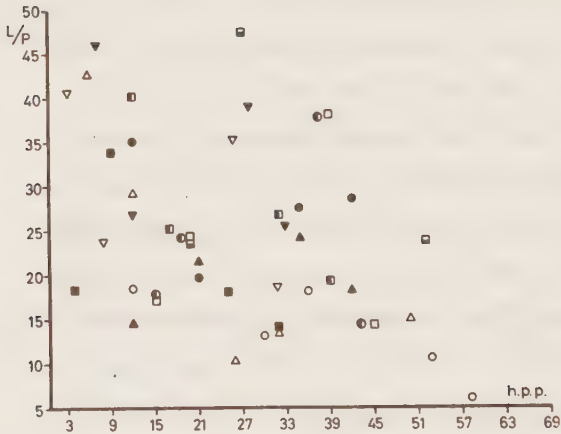


Abb. 9

Verteilung der L/P Quotienten über die Zeit.

Bei großer Streuung ergibt sich ein im wesentlichen den Laktatkonzentrationen entsprechender Verlauf.

Die L/P Quotienten fallen von hohen Ausgangswerten langsam ab und liegen am Ende des zweiten Lebens-tages noch über 10.

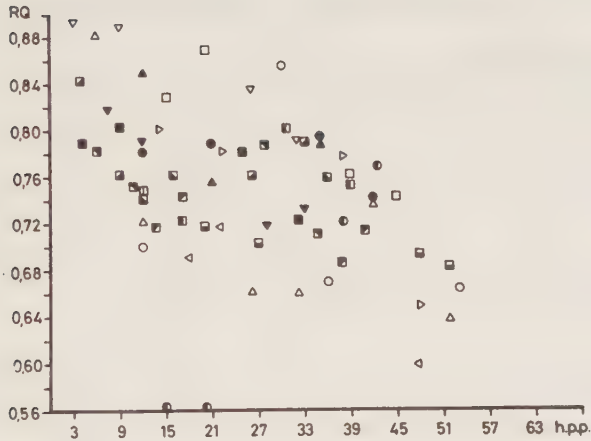


Abb. 10

Verteilung des respiratorischen Quotienten über die Zeit. Wie bei der Besprechung der Einzeluntersuchung gesagt, kann aus dem kontinuierlichen Abfall des respiratorischen Quotienten auf eine Abnahme des Anteils der Kohlehydrate und einen Anstieg des Anteils der Fette an der Energiegewinnung geschlossen werden.

der Einzeluntersuchung gesagt, deutet der Abfall des RQ auf eine Abnahme des Anteils der Kohlenhydrate an der Energiegewinnung und eine Zunahme der Fettverbrennung.

No.	h.p.p.	Kal	O ₂	RQ	pH	St.Bik.	PCO ₂	PO ₂	C _L	C _P	L/P
10 ₁ △	6	49,78	7,82	0,888	7,242	--	--	--	2,48	0,056	42,7
10 ₂	12	50,92	8,20	0,721	7,429	20,0	26,0	40,2	2,84	0,097	29,3
10 ₃	26	--	8,05	0,661	7,400	24,2	42,0	38,5	1,69	0,163	10,4
10 ₄	32	30,5	--	0,660	--	--	--	--	1,65	0,119	13,9
10 ₅	50	29,4	6,46	0,638	7,409	29,0	80,0	--	1,24	0,083	15,0
11 ₁ O	12	52,16	7,80	0,670	7,509	18,0	18,0	--	2,57	0,140	18,5
11 ₂	30	42,06	5,99	0,856	7,516	21,0	23,0	38,0	2,36	0,180	13,1
11 ₃	36	54,54	8,20	0,669	7,440	24,5	36,0	40,9	1,25	0,070	18,2
11 ₄	53	47,77	7,09	0,664	--	--	--	--	2,12	0,200	10,7
11 ₅	58	--	--	--	--	--	--	--	1,09	0,180	6,24
13 ₁ O	15	--	--	0,558	7,407	23,0	31,0	--	1,63	0,094	17,3
13 ₂	20	--	--	0,552	7,379	17,5	24,5	53,0	2,06	0,085	24,3
13 ₃	38	50,21	7,41	0,721	7,339	16,5	26,0	39,1	1,42	0,038	37,6
13 ₄	43	53,33	7,63	0,769	7,371	19,2	30,0	51,1	1,07	0,074	14,4
14 ₁ □	15	50,73	7,28	0,829	7,371	19,2	--	28,0	2,44	0,070	17,3
14 ₂	20	54,07	8,03	0,869	7,414	--	--	32,0	2,81	0,098	24,3
14 ₃	39	35,85	5,59	0,769	7,445	26,5	41,5	39,1	1,52	0,073	37,9
14 ₄	45	35,37	5,18	0,754	7,460	31,0	60,0	42,0	0,86	0,063	14,4

TABELLE No 2

- 30 -

No.	h.p.p.	Kal	O ₂	RQ	pH	St.Blk.	PO ₂	C _L	C _P	I/P	
16 ₁ 	12	39,64	5,66	0,849	7,371	19,2	--	32,0	1,93	0,129	14,9
16 ₂	21	38,83	5,71	0,756	7,415	30,0	47,0	47,5	2,48	0,117	21,3
16 ₃	35	37,39	5,50	0,788	7,460	31,0	43,0	33,1	1,77	0,074	24,0
16 ₄	42	35,70	5,25	0,739	7,445	26,4	45,0	32,5	1,54	0,084	18,3
20 ₁ 	12	42,58	6,40	0,782	7,280	19,5	51,0	67,0	0,850	0,024	35,1
20 ₂	21	38,09	5,69	0,789	7,435	26,5	44,5	56,0	1,23	0,062	19,7
20 ₃	35	41,86	6,06	0,795	7,505	30,0	41,0	47,9	2,64	0,095	27,7
20 ₄	42	38,47	5,65	0,740	7,446	34,0	45,0	37,0	1,35	0,047	28,5
21 ₁ 	4	31,33	4,53	0,790	7,280	19,5	50,0	48,0	2,68	0,145	18,4
21 ₂	9	43,00	6,20	0,804	7,435	26,5	42,0	37,5	1,83	0,053	34,2
21 ₃	25	48,10	6,98	0,782	7,505	30,0	40,0	42,5	2,74	0,152	18,1
21 ₄	32	38,85	5,80	0,723	7,446	34,0	--	36,5	1,16	0,082	14,1
24 ₁ 	20	57,91	8,58	0,719	7,422	25,0	44,0	39,0	3,20	0,136	23,5
24 ₂	27	43,69	6,49	0,703	7,405	27,0	50,0	39,5	1,96	0,047	47,3
24 ₃	48	39,55	5,92	0,693	7,399	28,0	58,0	49,8	1,83	0,030	60,9
24 ₄	52	33,45	5,00	0,684	7,460	22,5	29,0	27,5	1,31	0,055	23,7

TABELLE No 3

No.	h.p.p.	Kal	O ₂	RQ	pH	St.Bik.	P _{CO₂}	P _{O₂}	C _L	C _P	L/P
26 ₁ □	12	46,39	6,91	0,749	7,469	21,5	21,0	41,0	3,12	0,077	40,2
26 ₂	17	39,91	5,93	0,723	7,335	24,5	60,0	35,0	1,93	0,075	25,3
26 ₃	32	38,62	5,61	0,802	7,442	29,0	52,0	45,5	1,84	0,069	26,8
26 ₄	39	41,89	6,17	0,753	7,250	28,0	--	46,5	1,35	0,070	19,3
30 ₁ ▽	3	53,91	7,14	0,893	7,410	22,0	30,0	36,0	2,51	0,062	40,8
30 ₂	8	49,39	6,98	0,889	7,438	25,0	36,0	40,0	2,06	0,087	23,8
30 ₃	26	35,32	5,05	0,836	7,481	25,0	32,0	54,7	2,08	0,059	35,1
30 ₄	32	34,28	4,97	0,791	7,457	30,0	49,0	38,2	1,11	0,060	18,4
31 ₁ ▽	7	39,10	5,69	0,818	7,253	20,0	54,0	47,5	5,00	0,103	46,1
31 ₂	12	35,21	5,09	0,790	7,352	25,0	40,0	38,0	2,32	0,087	26,9
31 ₃	28	50,31	7,24	0,718	7,479	25,0	29,0	46,2	2,76	0,071	38,8
31 ₄	33	41,11	7,19	0,733	7,505	28,0	38,0	52,0	2,01	0,079	25,5

TABELLE No 4

No.	h.p.p.	Kal	O ₂	RQ	pH	St.Bik.	P _{CO₂}	P _{O₂}
17 ₁ ▷	14	34,57	4,99	0,801	7,450	23,5	24,0	39,0
17 ₂	22	35,17	5,11	0,783	7,437	31,5	--	39,0
17 ₃	38	34,95	5,08	0,778	7,419	28,5	56,0	33,0
17 ₄	49	25,55	3,83	0,649	7,470	27,0	38,0	43,0
22 ₁ ◁	18	40,83	5,84	0,692	7,330	23,5	55,0	39,0
22 ₂	22	40,66	5,58	0,719	7,398	34,0	--	51,0
22 ₃	48	30,41	4,46	0,660	7,405	--	--	53,0
25 ₁ ◻	12	24,75	3,55	0,743	7,425	27,5	53,0	41,0
25 ₂	16	36,89	5,39	0,762	7,432	25,0	36,0	38,0
25 ₃	36	51,05	6,49	0,759	7,565	28,0	28,0	47,0
27 ₁ ◻	6	39,26	5,78	0,783	7,185	18,5	--	37,0
27 ₂	11	40,03	4,99	0,752	7,370	28,0	76,0	43,0
27 ₃	28	45,27	6,93	0,787	7,439	23,0	32,0	32,0
27 ₄	35	34,39	5,09	0,714	7,490	30,0	41,0	49,0
28 ₁ ◻	13	26,88	3,77	0,717	7,430	21,5	32,0	--
28 ₂	17	37,88	5,57	0,743	7,502	30,0	39,5	--
28 ₃	38	41,27	6,15	0,685	7,460	29,0	43,0	--
28 ₄	41	32,64	4,82	0,713	7,472	30,0	45,0	--
29 ₁ ◻	4	36,82	5,26	0,843	7,434	24,5	34,0	--
29 ₂	9	33,15	4,80	0,761	7,363	23,5	43,0	--
29 ₃	26	43,92	6,40	0,762	7,420	25,9	37,0	--
29 ₄	33	39,85	5,78	0,792	7,440	24,0	35,0	--

Tabelle der Mittelwerte aus den Werten der Tabellen 1 -4.

h.p.p.	n	0 - 12	n	12 - 24	n	24 - 36	n	36 - 48
Kal	58	42,91 $\pm$ 8,46	29	44,53 $\pm$ 10,20	53	44,52 $\pm$ 7,63	35	39,02 $\pm$ 5,23
O ₂	57	6,28 $\pm$ 1,27	29	6,24 $\pm$ 1,48	45	6,56 $\pm$ 1,19	35	5,70 $\pm$ 0,90
R _q	41	0,795 $\pm$ 0,068	30	0,768 $\pm$ 0,053	34	0,748 $\pm$ 0,048	29	0,726 $\pm$ 0,033
pH	18	7,385 $\pm$ 0,039	15	7,417 $\pm$ 0,077	19	7,463 $\pm$ 0,078	17	7,421 $\pm$ 0,069
St.Bik.	16	22,46 $\pm$ 3,06	14	24,96 $\pm$ 5,09	17	25,79 $\pm$ 2,46	15	26,07 $\pm$ 3,11
PO ₂	16	42,42 $\pm$ 4,00	14	41,24 $\pm$ 4,83	18	38,25 $\pm$ 4,05	13	46,20 $\pm$ 4,14
P _{O₂}	12	41,15 $\pm$ 4,32	14	40,89 $\pm$ 8,66	16	42,71 $\pm$ 6,29	14	41,94 $\pm$ 5,27
C _I	13	2,32 $\pm$ 0,31	7	2,35 $\pm$ 0,24	13	1,87 $\pm$ 0,15	13	1,36 $\pm$ 0,09
C _P	12	0,089 $\pm$ 0,011	9	0,099 $\pm$ 0,010	13	0,088 $\pm$ 0,012	12	0,083 $\pm$ 0,015
L/P		26,10		24,85		21,22		16,40

Diskussion

Die während der Kontrollperiode im Inkubator von uns ermittelten Energieumsätze liegen zwischen $39,02 \pm 5,23$ und $44,53 \pm 10,20$ Kal/kg/Tag (Tab. 5, Spalte 1), also in der Größenordnung der auch von anderen Autoren bei Neugeborenen bestimmten Ruheumsatzwerte (4,5,6). Eine Inkubatortemperatur von 32°C ist also tatsächlich indifferent, d.h. es sind keine Stoffwechselsteigerungen notwendig, um die zentrale Temperatur konstant zu halten. Somit waren für die nachfolgenden Blutuntersuchungen konstante Ausgangsbedingungen erreicht.

Betrachtet man den Verlauf der pH-, der Standard Bicarbonat- und der P_{CO_2} -Werte während der ersten beiden Lebenstage, so ergeben sich aus der zeitlichen und ursächlichen Beziehung zueinander folgende Konsequenzen:

Die aktuellen pH-Werte, d.h. die unter der tatsächlich im Kapillarblut vorhandenen CO_2 und O_2 Spannung gemessenen Werte (Abb. 3) zeigen, daß insbesondere bis zum Ende des ersten Lebenstages eine Tendenz von saueren zu pH-Werten im Bereich von $7,4 \pm 0,05$ vorhanden ist. Erklärt man den Bereich von $7,4 \pm 0,05$ zum pH- "Normbereich"

dann ist festzustellen, daß in Einzelfällen vor allem im ersten 12 Stundenintervall Werte unter 7,35 gemessen werden, also eine "dekompensierte" Acidose vorliegt. Daneben ist ein Anstieg der pH-Werte bis 36 Std. p.p. festzustellen, wobei die Werte im "Normbereich" liegen.

Normale aktuelle pH-Werte lassen aber nur eine begrenzte Aussage zu, da sie sowohl bei kompensierten metabolischen oder respiratorischen Acidosen wie auch Alkalosen zu finden sind.

Aussagen über die metabolische Stoffwechsellage ergeben sich aus den Standard Bicarbonat Werten. Sie steigen im gesamten Untersuchungszeitraum von $22,46 \pm 3,06$ mVal/L auf $26,07 \pm 3,11$ mVal/L an. Der lineare Anstieg ist schon aus der Punktdarstellung der Standard Bicarbonat Werte (Abb. 4) zu ersehen, so daß auf die Berechnung einer Regressionsgeraden verzichtet werden kann. Es ergibt sich, daß die "Normalisierung" der aktuellen pH-Werte mit einer "Normalisierung" der metabolischen Veränderungen zeitlich zusammenfällt. Diese Abhängigkeit ist in Abb. 11 als Regressionsgerade dargestellt.

Die gemessenen acidotischen Werte sind für klinische Belange nicht wesentlich, d.h. sie sind nicht therapiebedürftig, gehen aber einher

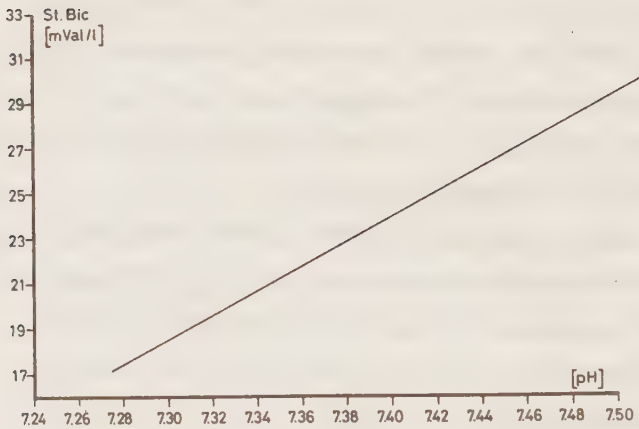


Abb. 11

Darstellung der Abhängigkeit von Standard Bicarbonat als Funktion von pH.

Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$y = 20,815 \cdot x - 173,4887, n = 62$$

mit metabolischen Veränderungen, die in den ersten 12 Stunden am ausgeprägtesten sind.

Respiratorische Ursachen für niedrige aktuelle pH-Werte, also erhöhte P_{CO_2} -Partialdrucke, sind in der untersuchten Gruppe nur in einzelnen Fällen gegeben. Wie aus den Mittelwerten, (Tab.5, Spalte 6) hervorgeht, ist für die P_{CO_2} -Werte keine signifikante Änderung über die Zeit zu erkennen. Sie liegen zwischen $38,25 \pm 4,05$ Torr und maximal $46,20 \pm 4,14$ Torr. Das stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, wonach die respiratorische Anpassung schon kurz nach der Geburt, nach unseren Befunden jedenfalls 3 h.p.p. erfolgt ist (13). Einen weiteren Hinweis hierfür liefert die Durchsicht der Tabellen 1 bis 4. Sie zeigt, daß niedrigen Standard Bicarbonat Werten meist niedrige P_{CO_2} -Werte zugeordnet sind. Metabolische acidotische Veränderungen werden also schon vom Frischgeborenen mit einer kompensatorischen respiratorischen Alkalose beantwortet.

Auch für den schwerer als Kohlendioxyd in der Lunge austauschbaren Sauerstoff haben wir im Kapillarblut Partialdrucke gemessen, die eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Neugeborenenorganismus gewährleisten dürften.

Die in Abb. 5 dargestellten Einzelwerte weisen eine wesentlich geringere Streuung als die P_{CO_2} -Werte auf. Sie liegen zwischen $40,89 \pm 8,66$ und $42,71 \pm 6,29$ Torr (Tab. 5, Spalte 7). Diesen im Kapillarblut der hyperaemisierten Ferse gemessenen Werten entspricht eine Sauerstoffsättigung um 80 %. Dieser Angabe ist die Sauerstoffdissoziationskurve, die von W. OH und Mitarb. für reife Neugeborene am 1. Lebenstag bestimmt wurde, zugrunde gelegt (33). Mit geringen Abweichungen stimmt sie mit den Sauerstoffdissoziationskurven für Neugeborene, die von anderen Untersuchern gefunden wurden, überein (28,36). Da die arterielle Sauerstoffsättigung mit Sicherheit höher liegt, kann von einer Hypoxaemie im üblichen Sinn nicht gesprochen werden.

Bis zum 2. Lebenstag bestehen leichte metabolische Acidosen, die respiratorisch kompensiert werden können. Die metabolische Belastung ist gekennzeichnet durch niedrige Standard Bicarbonat und bis zum Ende des 2. Lebenstages erhöhte Laktatkonzentrationen und erhöhte L/P Quotienten. Die Abhängigkeit von Standard Bicarbonat und C_L ist in Abb. 12 als Regressionsgerade dargestellt.

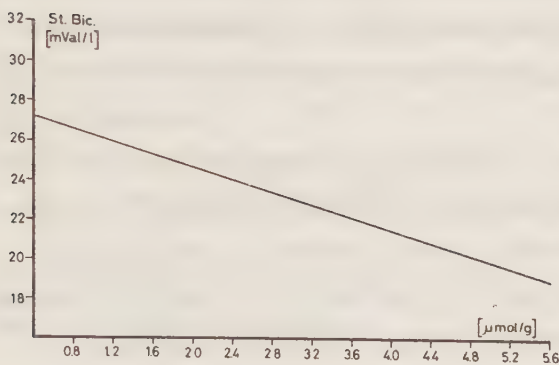


Abb. 12

Darstellung der Abhängigkeit von Standard Bicarbonat als Funktion von C_L . Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$y = -1,7018 \cdot x + 28,2821; n = 42$$

(y = Standard Bicarbonat, $x = C_L$)

Hohe Laktatkonzentrationen und hohe L/P Quotienten sind aus den im folgenden kurz dargelegten Gründen Zeichen eines erhöhten Redoxzustandes. Da eine Hypoxie als Ursache hierfür sehr unwahrscheinlich ist, müssen andere Ursachen diskutiert werden.

Im Abbau der Glukose nimmt Pyruvat eine Schlüsselstellung als Metabolit ein, gleichgültig ob aerobe oder anaerobe Bedingungen bestehen, erfolgt die Metabolisierung nach dem EMBDEN - MEYERHOFF - Schema. Bei ausreichendem Sauerstoffangebot werden im Mittel 11,1 % der metabolisierten Glukose über den PENTOSE PHOSPHAT SHUNT geschleust. Beide Abbauege münden im Pyruvat.

Unter aeroben Cartelen wird der größte Teil des Pyruvats über den Schritt der oxydativen Decarboxylierung in Acetyl-Co-A übergeführt und kann in den Tricarbonsäurecyclus eingeschleust werden.

Pyruvat steht aber auch mit Laktat in einem Fließgleichgewicht. Enzym dieser Reaktion ist die Laktatdehydrogenase (LDH). Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite des Laktats. Unter den Bedingungen des reifen, ruhenden, ausreichend mit Sauerstoff versorgten Gewebes beträgt das Konzentrationsverhältnis Laktat/Pyruvat (C_L/C_P) 10:1 (Laktat/Pyruvat Quotient) (17,18).

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein Enzym sehr großer Umsatzkapazität. Es hat daher keinen begrenzenden Einfluß auf die Umsatzrate der Substrate Pyruvat und Laktat (1). Koenzym der Reaktion ist NAD. Die Reaktion läßt sich nach folgender Gleichung formulieren:

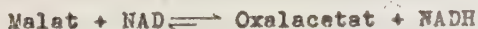


Nach dem Massenwirkungsgesetz ergeben sich folgende Konzentrationsverhältnisse :

$$\frac{C_L}{C_P} = k \cdot \frac{\text{NADH}}{\text{NAD}} \quad (2)$$

Nach Gleichung (2) bestimmt somit das Verhältnis des reduzierten zum oxydierten Koenzym den Laktat-Pyruvatquotienten (C_L/C_P) und der Quotient ist somit eine Funktion des Redoxzustandes. Diese Beziehung erhielt ihre experimentelle Bestätigung durch erstmals von HOHORST und später von anderen Autoren durchgeführte Untersuchungen (17).

Diese Abhängigkeit des Pyruvatabbaus wird unterstrichen durch eine weitere NAD/NADH abhängige Reaktion:



da Pyruvat auf dem Wege der reduktiven Carboxylierung

in Malat umgewandelt werden kann und Malat einen wichtigen Kondensationspartner im Tricarbonsäure-cyclus darstellt.

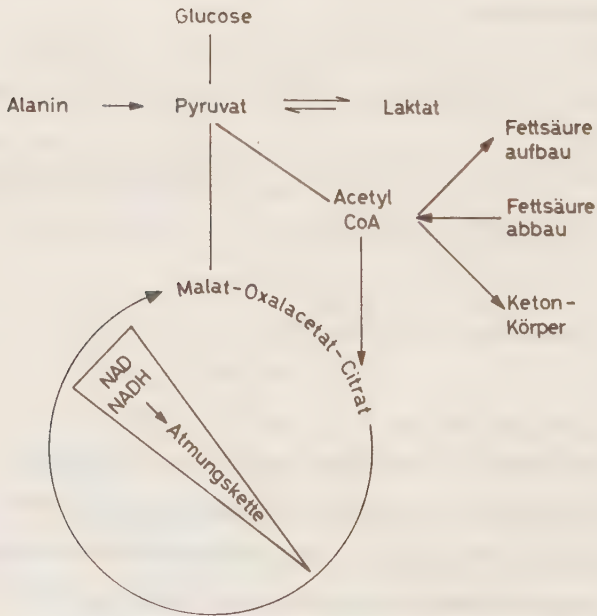


Abb. 13

Schematische Darstellung, die die Stellung von Laktat und Pyruvat im Intermediärstoffwechsel zeigt.

Bis zum Ende des zweiten Lebenstages haben wir erhöhte Laktatkonzentrationen (Abb. 7). Der Mittelwert für die ersten 12 Stunden ($2,32 \pm 0,31 \mu\text{Mol/g Blut}$) liegt um mehr als 100% über dem zu erwartenden Wert von $1,0 \mu\text{Mol/g Blut}$ bei Ruheumsatzbedingungen (14). Die Laktatkonzentrationen fallen bis zum Ende des zweiten Lebenstages ab. Der lineare Abfall ist auch ohne Regressionsgerade aus Abb. 7 zu ersehen. Die von uns gemessenen Pyruvatkonzentrationen zeigen dagegen keine fallende oder steigende Tendenz während der Untersuchungsperiode. Die Laktat/Pyruvat Quotienten weisen deshalb ein den Laktatkonzentrationen weitgehend analoges Bild auf. Der Abfall der Laktatkonzentrationen charakterisiert also hinreichend genau den im Beobachtungszeitraum langsam geringer werdenden Reduktionszustand.

Die auffällig hohen Laktatkonzentrationen kurz nach der Geburt legen den Schluß nahe, daß diese Laktatacidose schon während der Geburt entstand. Die Ansichten darüber, wie sie zustande kommt, gehen weit auseinander. So wird einerseits während der Geburt ein Transfer von Laktat von der Mutter auf den Feten angenommen; diese Annahme stützt sich nach DEROM auf einen materno-fetal gerichteten Konzentrationsgradienten (Arteria brachialis oder Arteria femoralis der Mutter und Nabelvene) (12).

VEDRA und DEROM konnten Befunde erheben, wonach während der Wehentätigkeit sehr hohe mütterliche Blutlaktatspiegel vorhanden sind, die den von MARGARIA und BRUCE unter erschöpfender Arbeit gemessenen Konzentrationen nicht nachstehen (7, 12,25,43). Sie schließen daraus, daß auch dem Feten displacental Laktat vermehrt angeboten werden muß, welches dann durch eine erhöhte Blutlaktatkonzentration beim Neugeborenen nachweisbar ist. Danach ist die Laktatacidose des Neugeborenen kurz nach der Geburt maternalen Ursprungs. In diesen Untersuchungen wurde außerdem gezeigt, daß die Höhe der mütterlichen Acidose wie auch die des Neugeborenen von vielen Faktoren abhängen, so u. a. von der Länge und Schwere der Geburt, der Medikation während der Geburt und der Zahl der vorausgegangenen Geburten.

Andrerseits wurden u.a. von E. OTEY bei Schnittentbindungen höhere Laktatkonzentrationen in der Nabelarterie und Nabelvene gefunden als im arteriellen mütterlichen Blut (34). Auf Grund der feto-maternalen Richtung des Konzentrationsgradienten wird ein Transfer von fetalem Laktat auf die Mutter angenommen. Diese Auffassung wird auf Grund ihrer Untersuchungen auch von DANIEL und

STEMBERA auch unter den Bedingungen während der Wehentätigkeit vertreten (10,42). Fällt mit der Abnabelung die Möglichkeit weg, im Überschuß gebildetes Laktat abzugeben, so könnte daraus eine Erklärung für die anfangs deutlich erhöhten Laktatkonzentrationen des Frischgeborenen resultieren.

Das Gleiche gilt für die von einigen Autoren diskutierte Reoxydationskapazität der Placenta für Laktat (20,21).

Solange die genauen Strombahnverhältnisse auf der fetalen wie auch materalen Seite der Placenta nicht geklärt sind und es nicht gelingt, Konzentrationsmessungen nahe an der placentaren Austauschmembran durchzuführen, ist es problematisch, die gemessenen materalen und fetalen Konzentrationen als repräsentativ für transmembranale Konzentrationsgradienten an der Placenta zu betrachten.

Neben den bisher diskutierten "Äußeren" Ursachen für eine während der Geburt auftretende Laktatacidose -Übertragung von mütterlichem Laktat auf den Feten, während der Geburt behinderter Abtransport fetalen Laktats über die Placenta- ist sicher die während der Geburt auftretende fetale Hypoxie für die nach der Geburt messbare Laktatacidose des Neugeborenen von Bedeutung. Die Hypoxie führt zu erhöhten Laktatpiegeln

und erhöhten L/P Quotienten (Seite 40-42). Da das Ausmaß der Hypoxaemie, der der Fet während der Geburt ausgesetzt ist, aber ebenfalls schwer zu quantifizieren ist, bleibt die Frage nach den tatsächlichen Ursachen, der von uns gemessenen hohen Laktat a u s g a n g s - Konzentrationen offen.

Bei ausreichender Sauerstoffversorgung und Ruhebedingungen werden beim Erwachsenen Laktat-acidosen in der Größenordnung der von uns gemessenen Laktatausgangskonzentrationen nach Befunden von MARGARIA et al. in 10 bis 30 Minuten ausgeglichen (25). In der untersuchten Gruppe von Neugeborenen erreichen die Laktatkonzentrationen aber erst nach dem zweiten Lebenstag "Normwerte", auch bei Ruhebedingungen und ausreichender Sauerstoffversorgung. Dieser Verlauf der Laktatkonzentration über die Zeit könnte durch eine langsame Abnahme einer zunächst gesteigerten Laktatbildung bedingt sein. Da die Sauerstoffpartialdrucke aber schon im ersten 12-Stundenintervall so hoch liegen, daß eine ausreichende Sauerstoffversorgung gewährleistet ist und auch über den ganzen Beobachtungszeitraum eine konstante Höhe aufweisen, also keine Änderung in der Sauerstoffversorgung eintritt, ist eine gesteigerte Laktatsenkung im Intermediärstoffwechsel auf der Basis einer Hypoxie sehr unwahrscheinlich.

Unterstützend kann angeführt werden, daß nach neueren Untersuchungen die Glucoseumsatzrate des Neugeborenen nicht gesteigert ist (16,39). Unter hypoxischen Bedingungen müßte der Glucoseabbau gemäß dem Pasteur Effekt stark gesteigert sein, da der anaerobe Abbau der Glucose bis zu Pyruvat bzw. Laktat nur 5 % der beim aeroben Abbau erreichbaren Energieausbeute liefert. Die von uns bei gesunden Frischgeborenen gemessenen erhöhten Laktatkonzentrationen scheinen nicht durch eine gesteigerte Laktatbildung verursacht zu sein.

Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß bei "normaler" Laktatbildungsrate die Laktatelimination in den ersten beiden Lebenstagen einer "Reifung" unterliegt. Zur Frage, wie weit dabei die Exkretion über die Niere eine Rolle spielt, kann nach den vorliegenden Befunden keine Stellung bezogen werden. Befunde, die an der neugeborenen Ratte gewonnen wurden, weisen darauf hin, daß die Enzymsysteme des Tricarbonsäurecyclus einer Reifung unterworfen sind (11,35). Mit einer steigenden Umsatzkapazität, die also nicht durch das Sauerstoffangebot begrenzt wäre, könnte in zunehmendem Maß Pyruvat und damit Laktat dem Endabbau zugeführt werden. Als Einschränkung ist zu sagen, daß diese

Anpassung schon am ersten Lebenstag rasche Fortschritte machen muß, denn die am ersten Lebenstag einsetzende und am zweiten Lebenstag deutliche Steigerung des Fettstoffwechsels, wie sie von vielen Autoren beschrieben wurde und sich auch im untersuchten Kollektiv im Verlauf des respiratorischen Quotienten widerspiegelt, führt nicht zu einer Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte, die eine metabolische Acidose hervorrufen (27,32,45). Die aus dem Fettabbau im Intermediärstoffwechsel anfallenden C_2 Bruchstücke werden also in genügendem Maß über den Tricarbonsäurecyclus abgebaut. Dieser raschen Anpassung würde entsprechen, daß wir bei fallenden respiratorischen Quotienten auch fallende Laktatkonzentrationen finden. Unabhängig von diesen Überlegungen sind wir der Ansicht, daß die Kontrolle der Blutlaktatkonzentration des Neugeborenen einen wesentlichen Beitrag zur Zustandsdiagnostik des Frischgeborenen liefern kann. Aus der Erwachsenenmedizin ist bekannt, daß die Prognose eines Schockzustandes u.a. auch von der Höhe der im Schock auftretenden Laktatkonzentrationen abhängt (2). Aus Untersuchungen von FRENZEL et al. geht hervor, daß beim RDS aus Kontrollen der Laktatkonzentration ebenfalls prognostische Hinweise zu erhalten sind (14).

Die hier vorgelegten Untersuchungen zeigen, daß schon bei nicht therapiebedürftigen metabolischen Acidosen des Neugeborenen Erhöhungen des Laktatspiegels von mehr als 100 % des "Normwerts" auftreten. Bei der Verlaufskontrolle über zwei Tage ergibt sich für die Laktatspiegel eine prozentuale Änderung in dieser Größenordnung, wogegen die Standard Bicarbonat Werte nur eine Änderung von etwa 20 % und die pH Werte nur eine Änderung von ca 2 % der Absolutwerte aufweisen und die P_{O_2} Werte im Kapillarblut praktisch konstant bleiben.

Zusammenfassung

Bei 24 gesunden, normalgewichtigen Neugeborenen wurden während der ersten beiden Lebenstage die Werte für pH, Standard Bicarbonat, P_{CO_2} , P_{O_2} , C_L und C_P jeweils viermal im Fersenkapillarblut bestimmt. Um konstante Untersuchungsbedingungen zu erhalten, wurden die Neugeborenen vor den Blutentnahmen in einen klimakonstanten, indifferent temperierten Inkubator gelegt und dabei wurde die Sauerstoffaufnahme, der Energieumsatz und der respiratorische Quotient gemessen. Die Geräteanordnung dieser Kontrollperiode und eine Halbmikromodifikation der enzymatischen Laktat- und Pyruvatbestimmung werden in der Methodik beschrieben.

Die Werte des Säure-Basenhaushalts zeigen, daß eine anfangs bestehende geringe metabolische Acidose innerhalb des ersten Lebenstages ausgeglichen ist. Die P_{O_2} - Werte lassen auf eine in wenigen Stunden post partum erfolgte, also rasche respiratorische Anpassung schließen. Sie liegen so hoch, daß eine Hypoxaemie verneint werden muß.

Die Laktatkonzentrationen fallen von hohen Ausgangskonzentrationen mit geringer werdender metabolischer Acidose ab. Die Milchsäurekonzentrationen sind aber auch am Ende des zweiten Lebenstages noch erhöht. Da die Pyruvatkonzentrationen konstante

Werte über die Zeit aufweisen, zeigen die L/P Quotienten einen den Laktatkonzentrationen analogen Verlauf. Sie lassen darauf schließen, daß sich das Neugeborene auch am Ende des zweiten Lebenstages noch in einem erhöhten Reduktionszustand befindet. Mögliche Ursachen der hohen Laktatausgangskonzentrationen - Laktattransfer von der Mutter auf den Feten, erschwerte Laktatelimination und vermehrte Laktatbildung während der Geburt - und des protrahierten Verlaufs der Laktatacidose - vermehrte postnatale Laktatbildung, Reifung der Laktatelimination - werden diskutiert.

Da unter allen bestimmten Parametern die Laktatkonzentrationen die größte Änderung über die Zeit zeigten, erscheint eine Bestimmung der Laktatkonzentrationen die Zustandsdiagnostik der Neugeborenen sinnvoll ergänzen zu können.

Literaturverzeichnis

- 1 BEISENHERZ, G., H.J. BOLTZE, T. BUECHER, R. CZOK,
K.H. GARBADE, E. MEYER-ARENDT, G.P. PLEIDERER
Diphosphofructose-Aldolase, Phosphoglycerat-
Dehydrogenase, Glycerophosphat-Dehydrogenase
und Pyruvat Kinase aus Kaninchenmuskulatur in
einem Arbeitsgang.
Z. Naturforsch. 8 b, 555 (1953)
- 2 BRODER, G., M.H. NEIL
Excess lactate: an index of reversibility of shock
in human patients.
Science 143, 1457 (1964)
- 3 BÜCHER, T., R. CZOK, W. LAMPRECHT und E. LATZKO
H.W. BERGMAYER, Grundlagen der enzymatischen
Analyse, S. 253 Verlag Chemie Weinheim Bergstraße (1962)
- 4 BRÜCK, K., M. BRÜCK
Der Energieumsatz hypothermer Frühgeborener.
Klin. Wschr. 38, 1125 (1960)
- 5 BRÜCK, K., M. BRÜCK
Der Energieumsatz hypothermer Frühgeborener.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 272, 27 (1960)
- 6 BRÜCK, K., M. BRÜCK, H. LEMTIS
Die Temperaturregulation Neugeborener und Früh-
geborener nach spontaner und pathologischer Geburt.
Geburth. u. Frauenheilk. 20, 461 (1960)
- 7 BRUCE, R.A., J.W. JONES, G.B. STRAIT
Anaerobic metabolic responses to acute maximal
exercise in male athletes.
Am. Heart J. 67, 643 (1964)

- 8 BRZEZINSKI, A., Z. KOREN, S. SAMUELOFF
Metabolic changes in acid-base balance of the
blood in stimulated labour and post-partum.
J. Obstet. Gynec. Brit. Comm. 70, 50 (1963)

- 9 DALE, R.A.
Correlation between components of glycolytic pathway.
Biochem. J. 96, 347 (1965)

- 10 DANIEL, S.S., L.S. JAMES
Lactic acid in the neonatal period in man.
Ann.N.Y. Acad. Sci. 119, 1142 (1965)

- 11 DAWKINS, M.I.R.
Respiratory enzymes in the liver of the newborn rat.
Proc. Roy. Soc. London 150, 284 (1959)

- 12 DEROM, R.
Anaerobic metabolism in the human fetus.
Am. J. Obst. Gynec. 89, 241 (1964)

- 13 ENGSTRÖM, L., P. KARLBERG, G. ROTH, R. TUNELL
The onset of respiration, association for the aid
of crippled children.
New York, N. Y. 10017 (1966)

- 14 FRENZEL, J., G. ROGNER, B. MAAK
Veränderungen des Laktat/Pyruvat Quotienten bei
hypoxischen Neugeborenen unter Puffertherapie.
Mschr. f. Kinderheilk. 116, 547 (1968)

- 15 GERCKEN, G.
Die quantitative enzymatische Dehydrierung von
L (+) Laktat für die Mikroanalyse.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 320, 180 (1966)

- 16 GLADTKE, E., F.H. DOST, M. v. HALTINGBERG, H. RIND
Glucoseumsatz beim Neugeborenen.
Dtsch. Med. Wschr. 93, 684 (1968)
- 17 HOHORST, H.J., P. ARESE, H. BARTELS, D. STRATMANN,
H. TALKE
L (+) Lactic acid and the steady state of cellular
red/ox systems.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 119, 974 (1965)
- 17₁ HOHORST, H.J.
L-(+) Lactat. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase
und DPN.
H.W. BERGMAYER, Grundlagen der enzymatischen
Analyse, S. 266 Verlag Chemie Weinheim Bergstraße (1962)
- 18 HOHORST, H.J., F.H. KREUTZ, T. BÜCHER
Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen
in der Leber der Ratte.
Biochem. Z. 332, 18 (1959)
- 19 HUCKABEE, W.E.
Relationship of pyruvate and lactate during
anaerobic metabolism.III. Effect of breathing low O₂ gases.
J. clin. Invest. 37, 264 (1958)
- 20 HUCKABEE, W.E., J. METCALFE, H. PRYSTOWSKY,
D.H. BARRON
Movements of lactate and pyruvate in pregnant uterus.
Amer. J. Physiol. 202, 193 (1962)
- 21 HUCKABEE, W.E., J. METCALFE, H. PRYSTOWSKY?,
D.H. BARRON
Insufficiency of oxygen supply to pregnant uterus.
Amer. J. Physiol. 202, 198 (1962)

- 22 KEUL, J., D. KEPPLER, E. DOLL
Beziehung zwischen Standard Bicarbonat, pH Wert
und Laktat- und Pyruvatkonzentrationen während
und nach körperlicher Arbeit.
Dtsch. med. Wschr. 92, 66 (1967)
- 23 KINTZEL, H.W.
Der Energiestoffwechsel Frühgeborener bei lang-
anhaltender Hypothermie.
Mschr. f. Kinderheilk. 114, 544 (1966)
- 24 KRETCHMER, N.
Enzymatic patterns during development.
Pediat. 23, 606 (1959)
- 25 MARGARIA, R., P. CERRETELLI, P.E. di PPAMPERO,
C. MASSARI, G. TORELLI
Kinetics and mechanism of oxygen debt contraction
in man.
J. appl. Physiol. 18, 371 (1963)
- 26 MARX, G.F., N.M. GREENE
Maternal lactate, pyruvate, and excess lactate
production during labour and delivery.
Am.J. Obstet. Gynec. 90, 786 (1964)
- 27 MELICHAR, V., H. WOLF
Postnatal changes in the blood serum content of
glyceral and free fatty acids in premature infants.
Biol. Neonat. (Basel) 11, 50 (1967)
- 28 NELSON, N.M., L.S. PROD'HORN, R.B. CHERRY, G.A. SMITH
A further extension of the in vivo oxygen-dissociation
curve for the blood of the newborn infant.
J. Clin. Invest. 43, 606 (1964)

- 29 NEWMAN, W., D. BRAID, C. WOOD
Fetal acid-base status.
Am.J. Obst. Gynec. 92, 43 (1967)
- 30 NEWMAN, W., P. MITCHELL, C. WOOD
Fetal acid-base status.
Am. J. Obst. Gynec. 97, 52 (1967)
- 31 NEWMAN, W., L. MCKINNON, L. PHILLIPS, P. PATERSON, C. WOOD
Oxygen transfer from mother to fetus during labor.
Am. J. Obst. Gynec. 99, 61 (1967)
- 32 NOVAK, M., V. MELICHAR, P. HAHM, KOLDOVSKY
Levels of lipids in the blood of newborn infants
and the effect of glucose administration.
Physiol. Bohemoslov. 10, 448 (1961)
- 33 OH, W., R.A. ARCILLA, J. LIND
In vivo blood oxygen dissociation curve of
newborn infants.
Biol. Neonat. 8, 241 (1965)
- 34 OTEY, E., V. STENGER, D. EITZMAN, H. PRYSTOWSKY
Further observations on the relationships of
pyruvate and lactate in human pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 97, 1076 (1967)
- 35 POTTER, V.R., W.C. SCHNEIDER, G.I. LIEBL
Enzyme changes during growth and differenciation
in tissues of the newborn rat.
Cancer Res. 5, 21 (1945)
- 36 ROOTH, G., S. SJÖSTEDT, F. CALIGAN
The "in vivo" foetal oxygen dissociation curve.
Biol. Neonat. (Basel) 1, 61 (1959)

- 37 SCHRÖTER, W., G. VÖGLER, M. JENSEN
Die Wirkung von Glucose auf die Acetat- Konzentration
im Serum Neugeborener.
Mtschr. f. Kinderheilk. 115, 600 (1967)
- 38 SCHWAB, KÜHNS
Die Störungen des Wasser und Elektrolythaushalts.
Springer Verlag Berlin Heidelberg 1959
- 39 SCHWARTZ, R., P.A.J. ADAM, Chiang HUI CHEN, M.L. CANN
Glucose homeostasis in the newborn.
Biol. Neonat. (Basel) 9, 287 (1965/66)
- 40 SIGAARD-ANDERSEN
The acid-base status of the blood.
Copenhagen: Munksgaard 1966
- 41 SÖLING, H., R. KATTERMANN, H. SCHMIDT, P. KNEER
The redox state of NAD⁺-NADH systems in rat liver
during ketosis, and the so-called "triosephosphate
block".
Biochim. Biophys. Acta 115, 1 (1966)
- 42 STEMBERA, E.K., J. HODR
Mutual relationship between the levels of glucose,
pyruvic acid and lactic acid in the blood of
the mother and of both umbilical vessels in
hypoxic fetuses.
Biol. Neonat. 10, 303 (1966)
- 43 VEDRA, B.
Oxygen and lactate levels in the umbilical vein
blood of normal and asphyxiated newborn infants.
Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 802 (1964)

- 44 VISSER, B.F., J. KREUKNIET, A.H.J. MAAS
Increase of whole blood lactic acid concentration
during exercise as predicted from pH and
 P_{CO_2} determinations.
Pflügers Arch. 281, 300 (1964)
- 45 WERNER, E.
Die freien Fettsäuren im Plasma während der
Perinatalzeit.
Forsch. Prax. Fortbildung 18, 537 (1967)

Lebenslauf

Am 25.1.38 wurde ich als erstes von vier Kindern in Lindau geboren. Im Mai 1944 starb mein Vater an den Folgen eines Dienstunfalls und meine Mutter übernahm allein unsere Erziehung.

Von 1944-1948 besuchte ich in Lindau die Volksschule, wechselte dann in die Oberrealschule, die ich am 18. Juli 57 mit dem Abitur abschloß.

Das anschließende Studium mußte ich durch Stipendien und Werkstudententätigkeit finanzieren. Es folgten vier Semester an der Technischen Hochschule München, Fachrichtung Elektrotechnik. Entgegen dem in der Schule gewonnenen Eindruck entsprach die Berufsarbeit eines Elektroingenieurs nicht meinen Fähigkeiten und Neigungen, und ich wechselte deshalb zur Medizin über. Alle elf Semester studierte ich an der Universität München.

1960 naturwissenschaftliche Vorprüfung

1962 ärztliche Vorprüfung

1965 Staatsexamen

In der Zeit von Oktober 65 bis August 66 war ich in einer chirurgischen und einer inneren Abteilung an städtischen Krankenhäusern in München als Medizinalassistent beschäftigt. Im Oktober 66 zog ich nach Berlin um und begann als Medizinalassistent an der Kinderklinik des RVK zu arbeiten. Im Sommer 67 wurde die hier vorgelegte Arbeit an dieser Klinik begonnen. Nach Abschluß der geburtshilflich gynäkologischen Pflichtzeit, die ich in der Geburtshilflichen Abteilung des Kinderkrankenhauses des RKV und der Gynäkologischen Abteilung des RKV ableistete, erhielt ich im Januar 68 die Approbation.

Seither arbeite ich als Assistent an der Kinderklinik des RVK.

